Ospedale Militare principale di Torino. Reparto di Medicina diretto dal maggiore medico prof. A. Ceconi

Intorno alla clinica della vaccinazione antitifica

Dott. G. Oliaro.
Capitano Medico.

con Note del prof. A. Ceconi

(Estratto dalla "Riforma Medica,, Anno XXXI, N. 36)

NAPOLI
TIPOGRAFIA DELLA « RIFORMA MEDICA »

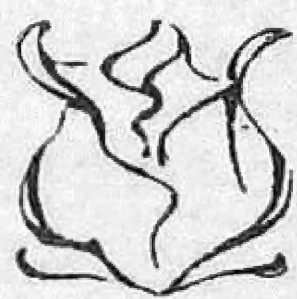
1915.

Ospedale Militare principale di Torino. Reparto di Medicina
diretto dal maggiore medico prof. A. Ceconi

Intorno alla clinica della vaccinazione antitifica

Dott. G. Oliaro.
Capitano Medico.

con Note del prof. A. Ceconi

(Estratto dalla "Riforma Medica", Anno XXXI, N. 36)

NAPOLI
Tipografia della « Riforma medica »

1915.

Scienziati e pratici nel campo medico sono in grande attesa dei risultati che sarà per dare la vaccinazione antitifica. Un tale provvedimento profilattico contro la infezione che ha forse maggiore importanza nella patologia castrense e che più d'ogni altra è temuta dai conduttori di eserciti, è stato largamente addottato anche in Italia prima dell'inizio delle operazioni militari e in attesa di poterne valutare le conseguenze più tardi sulla guida delle cifre statistiche che potranno essere raccolte merita per intanto la nostra attenzione la clinica, diremo così, della vaccinazione stessa, l'insieme cioè, delle manifestazioni locali e generali con cui la pratica della vaccinazione antitifica si accompagna.

Son costretto a trascurare la parte letteraria dell'argomento perchè nel trambusto attuale mi sarebbe impossibile di trattarla senza troppe lacune, d'altra parte penso anche che non sia affatto indispensabile. Io conto di esporre nella maniera più semplice e sincera il risultato della mia osservazione, senza preoccupazione alcuna se essa potrà coincidere in tutto o soltanto in parte con quella da altri fatta in preceden-

za. Uno studio simile, di raffronto, se mai potrà esser fatto più tardi e con maggior profitto.

Non insisterò nè manco sulla tecnica da me seguita se non per dire che, osservate tutte le più scrupolose precauzioni nei riguardi dell'antisepsi, le iniezioni venivano praticate sotto cute nelle regioni sottoclavicolari, in numero di tre a distanza di sette giorni una dall'altra. Il vaccino usato fu quello dell'Istituto Sieroterapico Milanese preparato, com'è noto, secondo il metodo di Vincent, con germi di varia provenienza, uccisi con l'etere, evaporato questo a 40. La prima dose corrisponde a 500,000 germi, la seconda a 750,000, la terza a un miliardo. Il numero dei vaccinati fu di 2000 circa, appartenenti a vari Corpi militari, alla compagnia di sussistenza, alla compagnia del treno del 5° Artiglieria alla 2° batteria del 25° Artiglieria, alla Compagnia Automobilisti e allo squadrone palafrenieri, tutti delle classi dal 1890 al 1895. I vaccinati venivano tenuti in osservazione diretta per 24 ore sia nel riguardo dei segni locali che dei sintomi generali accusati, l'osservazione essendo naturalmente protratta nei casi speciali per natura o intensità di manifestazioni.

Le mie osservazioni datano dal principio dell'aprile alla metà di maggio.

Segni locali. Furono osservati in meno di un terzo dei vaccinati nei rimanenti essendo rimaste le manifestazioni locali assenti del tutto o così lievi da non meritare attenzione alcuna. Tiene il primo posto un arrossamento della cute che assume di solito una forma più o meno regolarmente rotonda, ampia quanto un pezzo da due o da cinque lire; raramente questa misura è sorpassata, è anzi minore in un certo numero di casi. La intensità e in parte anche la durata dell'arrossamento è in rapporto con la sua estensione, lieve essendo e anche relativamente fugace nei casi in cui è poco esteso, più intenso e della durata anche di 2-3 giorni nei casi di estensione notevole. La reazione lo-

cale è spesso maggiore dopo la prima iniezione, minore dopo la seconda, nulla o quasi dopo la terza. Questo non è in ogni modo la regola, a volte la reazione è maggiore dopo la seconda iniezione, a volte anche di intensità presso che uguale dopo la prima e la seconda; quasi sempre la terza iniezione resta senza reazione o quasi. In rari casi ognuna delle tre iniezioni è seguita da reazione presso che uguale, oppure la seconda e la terza presentano manifestazioni locali di intensità su per giù uguale, mentre la prima è rimasta senza segni. Nei casi in cui l'arrossamento è molto intenso la regione è anche alquanto rigonfia; in casi, del resto rari, si può notare anche un certo grado di risentimento dei nodi ghiandolari delle regioni finitime del collo e dell'ascella, i quali si presentano alquanto tumefatti e qualche volta anche dolenti un poco. Non infrequentemente in questi casi al momento di praticare la seconda, rispettivamente la terza iniezione, si trovano ancora tracce del rossore e della tumefazione ghiandolare. In nessun caso ebbi mai ad osservare fenomeni di linfoangioite, di erisipela, di suppurazione, ecc.

Accompagna sempre la reazione locale anche il dolore. La zona arrossata è sempre molto sensibile, a volte di tanto da non tollerare o da tollerare malamente il contatto degli indumenti. Subbiettivamente è avvertito un dolore, ora gravativo, ora nevralgico, magari diffondentesi con fitte a distanza, alla spalla, al braccio dove possono essere avvertite anche delle parestesie. Ciò succede del resto in un numero molto limitato di casi. Talvolta dal dolore son resi meno liberi anche i movimenti del braccio e del capo. Il dolore, anche quando si presenta nella maniera più molesta, non dura più di 2-3 giorni; nei casi comuni esso rimane circoscritto alla regione arrossata e come sintomo subbiettivo è già scomparso dopo 24 ore mentre un aumento della sensibilità obbiettiva e anche un discreto dolore alla pressione può essere ancora rilevabile anche dopo 2-3 giorni.

I casi in cui il dolore è nullo o quasi sono la gran-

de maggioranza e corrispondono a quelli in cui il rossore è poco, molto circoscritto e fugace del tutto.

Segni generali. In un certo numero di casi che rappresentano il 5-6 % si nota una serie di sintomi non indifferenti che rendono i soggetti per 2-3 giorni veramente malati. Da notarsi anzitutto la febbre che si palesa bruscamente 2-4 ore dopo l' iniezione, a volte con brividi sempre leggeri del resto e si eleva rapidamente a 38°,5, a 39°,5 e in casi rari anche oltre queste cifre. Accompagna la febbre un senso di malessere, di svogliatezza, a volte anche un evidente abbattimento del sensorio. La cefalea, più o meno molesta, non manca mai, in casi singoli si può osservare anche la nausea e magari anche il vomito.

L' esame obbiettivo quasi sempre rimane negativo per ciò che si riferisce agli organi interni, in qualche raro caso ho travata la milza mediocremente ingrossata, in altri son rimasto incerto in proposito, l' aumento di volume dell' organo essendomi risultato soltanto con l' esplorazione plessimetrica. Solo in rari casi ho potuto notare la mancanza di un rapporto tra il comportamento del polso e la temperatura, il primo essendo piuttosto raro relativamente alla seconda. Più di spesso tuttavia ho notato il fatto contrario, cioè una frequenza del polso maggiore di quanto non comportasse l' altezza della temperatura.

Questo insieme di sintomi che rappresenta la maniera più violenta di reazione generale dei vaccinati contro il tifo di solito non si protrae oltre il terzo giorno e si tronca in maniera brusca. Non sempre i sintomi generali sono massimi nei soggetti in cui anche quelli locali presentano una intensità massima.

Non infrequentemente ho notato una reazione generale cospicua con segni locali di poco conto, in casi più rari ho pure osservato un comportamento inverso, cioè segni locali molto intensi con sintomi generali molto modesti.

Nel maggior numero dei vaccinati i segni generali

si mantengono entro limiti molto modesti. Si nota un leggero movimento febbrile che non va oltre i 38°, vi si accompagna un senso indefinito di malessere e di disappetenza, a volte anche un po' di male di capo, il tutto è scomparso dopo 24 ore. Un comportamento simile si nota in un terzo circa dei casi. Nei rimanenti due terzi non si hanno in genere sintomi generali che meritino di essere presi in considerazione, pur essendo in questo o quel caso i sintomi locali bene evidenti e magari cospicui.

Come per i segni locali così per i generali ho notato che non sempre le manifestazioni son massime dopo la prima iniezione, in un numero non indifferente dei vaccinati si ebbe il massimo di reazione generale dopo la seconda iniezione, nel mentre in altri tanto la prima che la seconda iniezione furono seguite da sintomi generali di uguale intensità. La terza iniezione nella quasi totalità dei casi non fu seguita la sintomi di sorta.

La febbre, secondo a me è parso di intravedere, regola il comportamento dei sintomi generali nei vaccinati contro il tifo, dirò meglio, i sintomi generali per ciò che si riferisce alla loro intensità sono in rapporto con l'altezza della temperatura.

Fanno eccezione la nausea e il vomito che in parecchi casi ho notato anche con una certa insistenza nel mentre la febbre era di poco conto. Si trattò tuttavia sempre di individui che nei giorni precedenti all'iniezione si erano dati a disordini dietetici, nei quali dunque, i sintomi in questione non si potevano più considerare come generali, ma come sintomi topici scovati magari ed esaltati dalla vaccinazione praticata.

Circa il valore del vaccino antitifico a mettere in valore malattie sopite o latenti nell'organismo, massime se infettive, circa la maggiore recettività che i vaccinati presenterebbero di fronte alla stessa infezione tifoide in un determinato periodo (una settimana circa dopo la seconda iniezione, fase negativa della vaccina-

zione), decorrendo l' infezione stessa contratta in questo periodo in forma più grave del comune, poco posso dire sulla guida dei casi da me osservati. Anche nei casi che presentarono delle reazioni generali le più accentuate mai mi accadde di constatare un vero stato tifoideo, o sintomi isolati che appartengono al quadro dell' infezione tifoide e lo caratterizzano senza tuttavia esserne patognomonici. Alludo alla diarrea e alla roseola (Meurer) e alla trombosi venosa (Ott, Foenissen). Nelle mie note stanno i casi di due vaccinati che per 10-12 giorni hanno presentato dei fatti morbosi che furono giudicati di febbre tifoide (febbre elevata, prostazione, cefalea, milza notevolmente grossa), in ambedue essendo i sintomi intervenuti dopo la prima iniezione. Il primo, medico e distinto batteriologo, aveva usato un vaccino di sua preparazione, il secondo aveva superata la infezione tifoide 6 anni prima. Tanto nell'uno che nell'altro mancò qualsiasi risentimento da parte dell' intestino e mancò anche la roseola.

Trovo anche nelle mie note un caso che nulla permetteva di sospettare per una tubercolosi del polmone o di altro organo, il quale dopo la terza iniezione fu colto da grave broncorragia. Il padre, come si seppe di poi, è affetto da tubercolosi polmonale. Lo stesso fatto mi avvenne di osservare di recente in un altro soggetto, un allievo ufficiale nel quale non si aveva indizio alcuno di una tubercolosi latente, dopo la prima iniezione.

Degno forse di essere notato è anche il fatto che la vaccinazione praticata in soggetti che presentavano fatti anche lievi di angina catarrale (e mi occorse di fare l' osservazione in un momento in cui l' angina era frequente in città) fu sempre seguita da reazione locale e generale molto accentuata.

Voglio anche notare che essendomi occorso, per un errore di trascrizione, di praticare la seconda iniezione in alcuni soggetti dopo 3 giorni dalla prima, an-

zichè dopo 7, tutti presentarono reazioni molto accentuate.

Da ultimo dirò che anch' io, come già altri osservatori, ho notata l'urticaria con una certa frequenza, anche in casi in cui la reazione locale e generale era stata di poco conto.

In conclusione, tolti rari casi singoli, si può affermare che la pratica della vaccinazione antitifica decorre con sintomi lievi, facilmente tollerabili sia per la natura che per la durata loro. Nella grande maggioranza dei casi non si osservano sintomi di sorta o così lievi da non meritare l' osservazione nostra. L' osservazione mia si trova in qualche contrasto con quella di altri autori, massime tedeschi, i quali avrebbero notata l' assenza di sintomi in una percentuale notevolmente più bassa della mia. E' forse il metodo usato nella preparazione del vaccino che ha influito sulla diversità dei risultati? Non si può affermare con sicurezza, perchè finora nei tentativi di rendere la iniezione di antigene tifico più monda di molestie, si è avuto qualche risultao favorevole soltanto ricorrendo a temperature sempre meno alte per la sterilizzazione dei germi (W e i c h a r d t), forse perchè la temperatura quanto più alta tanto più favorisce la scomposizione dei corpi bacillari e la formazione di sostanze tossiche in copia maggiore e forse anche diverse per qualità, ma non è questo il caso del vaccino da noi adoperato nel quale la sterilizzazione non era raggiunta col calore.

Com' è noto la vaccinazione antitifica è sempre seguita dalla comparsa nel siero di agglutinine in grande quantità, così che la reazione di W i d a l riesce positiva in proporzioni e per una durata non diversa da quanto si osserva nei soggetti che presentano o hanno superata l' infezione tifoide, nel mentre, almeno fin quando l' azione protettrice del vaccino non si sia ben costituita, cioè fin verso la fine della fase negativa, per una settimana circa oltre la 2ª iniezione, nel sangue è dimostrabile una leucopenia (L i p p). Pare anche che

la vaccinazione antitifica renda possibile la dimostra zione della setticemia eberthiana col metodo delle culture in un numero di casi di gran lunga minore che tra i non vaccinati (Hohlweg). E' inutile spendere parole per mettere in luce la importanza teorica di questi due fatti, la produzione di agglutinine e l'assenza della setticemia, in favore della efficacia della pratica della vaccinazione contro il tifo.

Due importantissimi mezzi diagnostici della febbre tifoide, la reazione di Widal e la dimostrazione del bacillo di Eberth nel sangue son tuttavia così sottratti alla pratica medica.

Per ciò che si riferisce alla importanza pratica, l'efficacia della vaccinazione antitifica, se reale risulterà evidente dalla prova alla quale è stata largamente assoggettata in tutti gli eserciti d'Europa. Gli spunti ed i giudizi in proposito intraveduti negli scritti di questo o quell'autore non hanno ancora valore dimostrativo alcuno; occorre di attendere le conclusioni quali non mancheranno di emergere dalle cifre statistiche largamente e diligentemente raccolte.

Note del Magg. Med. Prof. A. Ceconi.

Il collega capitano medico O l i a r o tra i fatti diligentemente raccolti ha notata la relativa innocuità del vaccino da lui adoperato il quale a differenza di altri vaccini esotici nella grandissima maggioranza dei casi non ha date reazioni locali e generali degne di nota. Ciò è da ascriversi a merito del vaccino, pur non risultando evidente la ragione di una tale differenza in suo favore e il fatto va messo opportunamente in rilievo perchè, contro il pensiero di non pochi colleghi, non esiste un rapporto tra l' intervento, rispettivamente la entità delle manifestazioni locali e generali che accompagnano la pratica della vaccinazione antitifica, e la quantità di anticorpi, massime di agglutinine, prodotti. Il vaccino, dunque, soltanto perchè meglio tollerato non sarebbe meno attivo, per quanto possano rimanere ancora dei dubbî circa la esistenza di un rapporto diretto tra la quantità di agglutinine prodotte e la entità della immunizzazione raggiunta.

L' organismo reagisce in due maniere di fronte alla vaccinazione attiva, clinicamente, per così dire provocando sintomi locali e generali e, specificamente, producendo anticorpi immunizzanti. Tanto nell' un ca-

so come nell' altro, così, dunque, nella sua reazione clinica come in quella specifica, una importanza non dubbia è da attribuirsi alla individualità in quanto che è dovuta ad una maggior sensibilità verso le endotossine eberthiane se determinati soggetti rispondono più vivacemente alla vaccinazione antitifica, nel mentre è stato riconosciuto (Weichardt) che in taluni soggetti si raggiungano con dosi piccole di vaccino gradi uguali e maggiori di immunizzazione — questa giudicata sempre dalla quantità di agglutinine formatesi — che in altri con dosi massime.

Per ciò che si riferisce alla reazione clinica è interessante di sapere che sono anzitutto gli individui forti e robusti che non reagiscono punto (Schlesinger) ed è pur degno di nota il fatto messo in rilievo dall' Oliaro che tra le cause che si possono qua e là sorprendere per giustificare un esaltamento della reazione clinica si devono considerare anche le piccole infezioni (angina catarrale). E' noto e risulta del resto anche dalla osservazione dell' Oliaro che la vaccinazione antitifica può mettere in potenza, a volte con manifestazioni di subito temibili, infezioni latenti o circoscritte.

L'osservazione si riferisce specialmente alla tubercolosi e alla stessa infezione tifoide la quale quando si inizia e si svolge nel corso della vaccinazione è da interpretarsi come dovuta al fatto che il soggetto in questione era un portatore di bacilli e l'infezione da latente e circoscritta è stata dalla vaccinazione stessa messa in valore e generalizzata. Si comprende di leggieri come coteste possibilità debbano anche mettere in singoli casi il medico di fronte a sorprese spiacevoli, non sempre evitabili anche con una inchiesta anamnestica la più accurata e con un esame somatico il più rigoroso.

Che la vaccinazione antitifica spogli la diagnostica dell' infezione tifoide di due preziosi sussidi, la reazione di Widal e la emocoltura, è riconosciuto da

tutti, non tanto nel riguardo di quest' ultima che ha bisogno di essere ulteriormente controllata, quanto in quello della reazione agglutinante la quale risulta sempre positiva nei vaccinati in una proporzione spesso non diversa da quella che si osserva nei soggetti che son preda del tifo o lo hanno da poco superato e suole anche perdurare in molti dei casi anche oltre le 8-12 settimane, precisamente come nel tifo. Si è tentato di superare un tale inconveniente con lo stabilire in maniera esatta il valore agglutinante che la vaccinazione è in grado di provocare e quindi di pensare seriamente alla esistenza di un tifo in soggetti già vaccinati soltanto quando il valore agglutinante supera quello proprio della vaccinazione (Stursberg e Klose). Tentativo evidentemente destinato a fallire, se non altro perchè il valore di agglutinazione come varia nei tifosi da caso a caso, così varia notevolmente, *coeteris paribus,* vale a dire, per uguali quantità di vaccino, anche nei soggetti vaccinati (Weichardt).

Le difficoltà diagnostiche indotte dalla vaccinazione per la impossibilità di sfruttare la reazione di Widal, sembrano destinate ad avere minore importanza da noi, in Italia, almeno se l' osservazione mia è conforme a verità. Il tenente medico L. Datta va saggiando, dietro mio suggerimento, il potere agglutinante dei vaccinati ed è ormai in possesso di un numero cospicuo di determinazioni raccolte nel Reparto Medico da me diretto nell' Ospedale Militare Principale di Torino e nella R. Clinica Medica militarizzata, pure sotto a mia direzione.

Di tutte queste osservazioni non una in cui la vaccinazione datasse da 6-7 settimane ha fornito traccia di agglutinazione; questa fu ancora reperibile soltanto in casi vaccinati da 2-3 settimane e in quelli vaccinati da 4-5 settimane spesso la si rinvenne in una proporzione non utilizzabile per la diagnosi. Occorre di dire che i

vaccinati sui quali fu fatta la ricerca provengono dalle varie regioni del Regno, furono quindi vaccinati con vaccino di varia provenienza.

Non è il caso di discutere e di valutare la importanza di una tale constatazione. Si deve tuttavia rilevare che essa rappresenta un secondo punto sul quale i vaccini di preparazione nostrana differiscono da quelli di preparazione esotica il primo essendo costituito dalla minore reazione locale e generale constatata nei vaccinati. Ho cercato più sopra di dimostrare come quest' ultimo non possa esser considerato quale indice sicuro di una minore efficacia immunizzante, che altrettanto si possa dire della reazione agglutinante, meno intensa e molto più labile nei vaccinati con vaccino italiano, non tutti forse saranno d' accordo, tanto più se si considera, come fanno gli autori tedeschi, il contenuto in agglutinine, misurato secondo il metodo di W i d a l , come indice sicuro dell'effetto maggiore o minore raggiunto dalla vaccinazione. Resta a vedersi, ripetiamo ancora una volta, se e fin dove il valore agglutinante che si può constatare nei vaccinati contro il tifo sia in diretto rapporto col grado della immunizzazione eventualmente raggiunto. In proposito è sempre importante la vecchia osservazione della frequenza delle recidive pur essendo il valore agglutinante massimo e della immunità che si protrae, com' è noto, una volta superato il tifo per tutta la vita, mentre la reazione agglutinante va indebolendosi e quindi scompare non di rado nel corso di pochi mesi.

Sul valore profilattico della vaccinazione antitifica poco ancora si può dire. Ha ragione il dott. O l i a r o di affermare che i giudizi formulati da questo o quell' autore sono ancora alquanto acerbi e che conviene di attendere statistiche molto più numerose prima di concludere. Per intanto è notorio che la vaccinazione non difende in maniera assoluta dalla infezione; anche i vaccinati son colpiti dalla malattia, soltanto secondo le statistiche più favorevoli — non tutte depongono in

questo senso — in una proporzione alquanto minore che nei non vaccinati. Qualche autore accenna anche a un decorso più mite e a una mortalità minore (Wright) nei vaccinati che nei non vaccinati. I due fatti si spiegherebbero ammettendo che il vaccino non sia in grado di ostacolare seriamente l'insediarsi dei germi specifici nell' intestino, soltanto esso si oppone a una loro invasione nel sangue ed è precisamente alla mancata setticemia eberthiana dovuta all'azione degli anticorpi prodotti, batteriolisine e batteriotropine, che si deve attribuire il decorso e l' esito più favorevole della malattia (Hohlweg). La mia esperienza in questo primo periodo di guerra non è tale da consentirmi dei giudizi sulla efficacia profilattica del vaccino antitifico sia a impedire l' infezione, sia a renderla più mite e benigna una volta sviluppata. E' bensì vero che la maggior parte dei casi di tifo addominale accolti nel mio Reparto, vaccinati o meno in precedenza, presentarono un esordio di sintomi insolitamente grave ed una successiva evoluzione alla sua volta grave sotto tutti i rapporti ed è anche vero che in taluni di cotesti casi alcuni segni particolari, come il delirio, l' arrossamento congestizio della congiuntiva, il polso relativamente frequente e il dolore più o meno molesto agli arti e al sacro, potevano indurre anche il sospetto di un tifo esantematico sin sull'inizio, ma tutto ciò non ha relazione alcuna con la vaccinazione nei singoli casi subita o meno, ma soltanto col grave trambusto cui i malati furono soggetti, passati dalla trincea o dalla tenda all' uno e quindi a un altro ospedale e da ultimo al treno, prima di capitare nel tranquillo ricovero di un lontano ospedale di città. E' nota la maggiore gravità del così detto tifo di guerra dovuta senza dubbio alcuno in parte alle cure sommarie alle quali i malati possono essere assoggettati, ma più ancora alla mancanza di tranquillità e di raccoglimento che costituiscono l' elemento primo del programma terapeutico della febbre tifoide. L' osservazione stessa vale, secondo l' esperienza mia, anche per il reumatismo articolare acuto.